



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021649

(51)⁷ **A61K 9/00, A61J 1/20, A61M 5/178,**
5/19, 5/24, 5/315

(13) **B**

(21) 1-2013-02806

(22) 14.02.2012

(86) PCT/EP2012/052442 14.02.2012

(87) WO2012/110471 23.08.2012

(30) PCT/EP2011/000848 15.02.2011 EP

(45) 25.09.2019 378

(43) 25.02.2014 311

(73) CIS PHARMA AG (CH)

Hauptstrasse 159, CH-4416 Bubendorf, Switzerland

(72) SCHAEFER, Rolf (CH)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỆ PHÂN PHỐI XEFUROXIM AN TOÀN**

(57) Sáng chế đề cập đến hệ phân phối an toàn để dùng liều xefuroxim thích hợp trong khoang mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể và phẫu thuật mắt khác.

Phương án ưu tiên của hệ phân phối xefuroxim an toàn theo sáng chế bao gồm:

(a) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (b) bơm tiêm hoàn nguyên có đầu nối luer dương đã được nạp vô trùng với 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ và đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim có đầu nối luer âm, và (c) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hệ phân phối thích hợp để tiêm liều xefuroxim chính xác một cách an toàn trong khoang mắt ở người bệnh trải qua phẫu thuật mắt như phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng viêm nội nhãn sau phẫu thuật là biến chứng đáng sợ mặc dù tương đối hiếm gặp của phẫu thuật đục thủy tinh thể. Tỷ lệ mắc phải biến chứng này theo báo cáo trong hai nghiên cứu rộng được thảo luận dưới đây lần lượt là 0,06 và 0,17%. Sự nhiễm khuẩn, chủ yếu là tụ cầu khuẩn và liên cầu khuẩn, có thể dẫn đến chứng mù pháp quy (legal blindness).

Một nghiên cứu rộng đã được tiến hành ở Thụy Điển với sự tham gia của 188.155 người bệnh và nhằm trả lời câu hỏi về lợi ích của việc tiêm chất kháng sinh trong khoang mắt trong phẫu thuật đục thủy tinh thể. Wejde et al 2005 Acta Ophthalmol Scand 83: 7-10. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy sự giảm chứng viêm nội nhãn hơn 4 lần ở người bệnh đã nhận chất kháng sinh trong khoang mắt. Trong 98,5% trường hợp, chất kháng sinh được sử dụng là xefuroxim, chất kháng sinh này có tác dụng chống lại vi khuẩn gram dương. 1,5% trường hợp còn lại nhận gentamycin và vancomycin. Vi khuẩn gram dương là nguyên nhân gây bệnh chủ yếu trong các trường hợp viêm nội nhãn quan sát được (84,6% được chứng minh bằng cách nuôi cấy).

Kết quả của một nghiên cứu rộng của Hiệp hội giải phẫu đục thủy tinh thể và khúc xạ châu Âu (European Society of Cataract & Refractive Surgeons - ESCRS) được báo cáo trong tài liệu 2007. J Cataract Refract Surg 33: 978-88. Nghiên cứu này được tiến hành tại 24 trung tâm ở 9 nước châu Âu và có sự tham gia của 16.603 người bệnh đã trải qua phẫu thuật phaco để điều trị bệnh đục thủy tinh thể với sự thay thế thủy tinh thể trong mắt. Người bệnh được chia thành bốn nhóm. Nhóm A không được phòng bệnh bằng chất kháng sinh. Nhóm B nhận xefuroxim trong khoang mắt (1 mg trong 0,1 mL nước muối thông thường) tại thời điểm kết thúc phẫu thuật. Nhóm C được cho dùng thuốc nhỏ

levofloxacin trước và sau khi phẫu thuật. Nhóm D nhận cả xefuroxim và levofloxacin. Hai mươi chín người bệnh bị viêm nội nhãn. Nghiên cứu này cho thấy rằng việc tiêm xefuroxim làm giảm nguy cơ bị viêm nội nhãn gần 5 lần. Thuốc nhỏ levofloxacin hầu như không có tác dụng.

Các nghiên cứu này chứng minh một cách rõ ràng lợi ích đáng kể của việc tiêm xefuroxim trong khoang mắt. Mặc dù xefuroxim đã được sử dụng rộng rãi trong khám chữa bệnh về mắt trong khoảng mười năm, nhưng vẫn chưa có chế phẩm và hệ phân phối được thiết kế hoặc được sản xuất một cách chuyên biệt để dùng cho mắt. Xefuroxim có tính ổn định hạn chế trong dung dịch nước, trong đó nó thủy phân với tỷ lệ khoảng 10% trong 48 giờ (ở nhiệt độ trong phòng). Do đó, hiện nay các bác sĩ phải mua thuốc ở dạng bột rời khối lượng lớn và phải hòa tan và pha loãng dung dịch thu được xuống đến nồng độ thích hợp để tiêm nhanh trong khoang mắt. Nghiên cứu của ESCRS nêu trên được thực hiện theo quy trình bao gồm 16 bước riêng biệt để bào chế chế phẩm tiêm chứa xefuroxim dùng trong khoang mắt. Phương pháp “bào chế thuốc tại gia” này rất bất tiện và tốn thời gian khi cân nhắc rằng quá trình phẫu thuật đục thủy tinh thể chỉ mất 7,5 phút.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn thích hợp để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiêm chất kháng sinh xefuroxim vào khoang trước của mắt trong hoặc sau phẫu thuật đục thủy tinh thể hoặc quá trình can thiệp bằng phẫu thuật khác ở phần trước của mắt, hoặc vào khoang sau trong hoặc sau quá trình can thiệp bằng phẫu thuật ở khoang sau của mắt.

Sáng chế đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn như được đề cập đến trong các yêu cầu bảo hộ. Nhìn chung, hệ phân phối xefuroxim an toàn theo sáng chế bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (2) vật đựng chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương với nồng độ là 10 mg/mL và (3) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả

năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được, trong đó tất cả các bộ phận của hệ phân phối xefuroxim an toàn này đều được cung cấp ở trạng thái vô trùng. Do đó, bơm tiêm phân phối đã được nạp đến vạch đánh dấu 0,1 mL sẽ đẩy một thể tích là 0,1 mL qua đầu của nó khi pittông được đẩy đến vị trí cuối cùng của nó. Để loại bỏ các hạt nhỏ ra khỏi dung dịch xefuroxim trước khi tiêm vào mắt người bệnh, màng lọc vô trùng có cỡ lỗ là 0,2 μm có thể được đặt vào giữa bơm tiêm phân phối và kim tiêm. Nếu màng lọc như vậy được sử dụng, thì có thể cần phải thay đổi vị trí vạch đánh dấu 0,1 mL trên bơm tiêm phân phối để bù lại thể tích bất kỳ của chất lỏng bị mất trong màng lọc. Màng lọc vô trùng thích hợp có đầu nối luer âm trên phía đầu vào và đầu nối luer dương trên phía đầu ra có thể được mua từ một số nguồn. Màng lọc tiêu biểu là Puradisc4 của Whatman, GE Healthcare. Cần lưu ý rằng một số bộ phận nhất định của hệ phân phối theo sáng chế, bao gồm các lọ có thể đục lỗ và bơm tiêm, thường có nắp bảo vệ có thể tháo rời.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (2) bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp vô trùng có đầu nối luer dương chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ và đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm, và (3) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được. Tốt hơn là đầu nối lọ là đầu nối lọ đa liều thông sạch được trong hệ được thiết kế để lấy ra nhiều liều xefuroxim hoặc đầu nối lọ có lỗ thông trong hệ đơn liều.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (2) bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp vô trùng có đầu nối luer dương chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ và dụng cụ kiểm soát dòng chảy, và (3) bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hệ phân phối xefuroxim an toàn cụ thể nêu ngay trên để tạo ra liều 1 mg xefuroxim thích hợp để tiêm trong khoang mắt. Việc tạo ra liều như vậy bao gồm các bước sau: (1) chuyển toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn vào lọ có thể đục lỗ chứa xefuroxim, (2) lắc lọ này bằng tay để thu được dung dịch đồng nhất của các thành phần trong lọ kín này, và (3) lấy 0,1 mL dung dịch đẩy ra được từ lọ này vào bơm tiêm phân phối.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ nhất đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (2) lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ thứ nhất, bơm tiêm hoàn nguyên rộng có đầu nối luer dương và thể tích chứa đủ lớn để chứa dung dịch muối đẳng trương được chứa trong lọ có thể đục lỗ thứ hai và hai đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm, và (3) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được. Trong hệ được thiết kế để lấy ra nhiều liều xefuroxim, tốt hơn là đầu nối lọ là đầu nối lọ đa liều thông sạch được. Theo cách khác, đầu nối lọ gắn với lọ có thể đục lỗ thứ nhất có thể là đầu nối lọ đa liều thông sạch được, và đầu nối lọ gắn với lọ có thể đục lỗ thứ hai có thể là đầu nối lọ có lỗ thông. Trong hệ được thiết kế để lấy ra một liều xefuroxim, tốt hơn là sử dụng đầu nối lọ có lỗ thông.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ nhất đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (2) lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ thứ nhất, đầu nối chuyển từ lọ sang lọ và đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm, và (3) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được. Trong hệ được thiết kế để lấy ra nhiều liều xefuroxim, tốt hơn là đầu nối lọ là đầu nối lọ đa liều thông sạch được.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ nhất đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định, (2) lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ thứ nhất và dụng cụ chuyển không dùng kim, và (3) bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng ba hệ phân phối xefuroxim an toàn cụ thể nêu ngay trên để tạo ra liều 1 mg xefuroxim để tiêm trong khoang mắt. Việc tạo ra liều như vậy bao gồm các bước sau: (1) chuyển toàn bộ các thành phần chứa trong lọ có thể đục lỗ thứ hai vào lọ có thể đục lỗ thứ nhất, (2) lắc lọ có thể đục lỗ thứ nhất bằng tay để thu được dung dịch đồng nhất của các thành phần chứa trong đó, và (3) lấy 0,1 mL dung dịch đẩy ra được từ lọ có thể đục lỗ thứ nhất vào bơm tiêm phân phối.

Sáng chế đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn dạng đơn giản hóa trong đó bơm tiêm hoàn nguyên (có dung tích là 1 mL hoặc nhỏ hơn) cũng được dùng làm bơm tiêm phân phối. Nhìn chung, hệ phân phối này bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định và (2) vật đựng chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương để tiêm một thể tích là 0,1 mL vào mắt người bệnh.

Hệ phân phối thuộc loại này theo sáng chế bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định và (2) bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp vô trùng có đầu nối luer dương và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được, bơm tiêm này chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, và đầu nối lọ (tốt hơn là có lỗ thông) có đầu nối luer âm hoặc kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm.

Theo phương án cụ thể khác, hệ phân phối thuộc loại này theo sáng chế bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định và

(2) bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp vô trùng có đầu nối luer dương và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được, bơm tiêm này chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, và dụng cụ kiểm soát dòng chảy.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hệ phân phối xefuroxim an toàn dạng đơn giản hóa cụ thể nêu trên để tạo ra liều 1 mg xefuroxim để tiêm trong khoang mắt. Việc tạo ra liều như vậy bao gồm các bước sau: (1) chuyển toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn vào lọ có thể đục lỗ chứa xefuroxim, (2) lắc lọ này bằng tay để thu được dung dịch đồng nhất của các thành phần trong lọ kín này, và (3) lấy 0,1 mL dung dịch đẩy ra được từ lọ này vào bơm tiêm hoàn nguyên rỗng.

Sáng chế cũng đề xuất phương án cụ thể khác bao gồm: (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ nhất đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định và (2) lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ thứ nhất, bơm tiêm hoàn nguyên rỗng có đầu nối luer dương, thể tích chứa đủ lớn để chứa dung dịch muối đẳng trương được chứa trong lọ có thể đục lỗ thứ hai và vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được, và hai đầu nối lọ (tốt hơn là có lỗ thông) có đầu nối luer âm hoặc kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm. Trong hệ trong đó dung dịch xefuroxim được lấy ra qua kim thay vì đầu nối lọ, có thể sử dụng kim được bảo vệ bằng màng chắn bổ sung có đầu nối luer âm.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hệ phân phối xefuroxim an toàn nêu ngay trên để tạo ra liều 1 mg xefuroxim thích hợp để tiêm trong khoang mắt, việc tạo ra này bao gồm các bước sau: (1) chuyển toàn bộ các thành phần chứa trong lọ có thể đục lỗ thứ hai vào lọ có thể đục lỗ thứ nhất bằng cách sử dụng bơm tiêm hoàn nguyên rỗng, (2) lắc lọ có thể đục lỗ thứ nhất bằng tay để thu được dung dịch đồng nhất của các thành phần chứa trong đó, và (3) lấy 0,1 mL dung dịch đẩy ra được từ lọ có thể đục lỗ thứ nhất vào bơm tiêm hoàn nguyên rỗng.

Trong hệ phân phối bất kỳ trong số các hệ phân phối nêu trên, lọ có thể đục lỗ hoặc lọ có thể đục lỗ thứ nhất được nạp bột xefuroxim trong điều kiện vô trùng hoặc được nạp vô trùng với dung dịch nước chứa xefuroxim vô trùng, dung dịch này được làm đông khô.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối khác bao gồm bơm tiêm loại hai khoang đã khử trùng có đầu nối luer dương chứa 1 mg bột xefuroxim trong khoang thứ nhất và 0,1 mL nước hoặc dung dịch nước trong khoang thứ hai, bơm tiêm này có cơ cấu cho phép kết nối giữa khoang thứ nhất và khoang thứ hai để cho phép hoàn nguyên dung dịch xefuroxim vô trùng và đẩy dung dịch này ra.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm: (1) bơm tiêm loại hai khoang đã khử trùng có đầu nối luer dương chứa một lượng bột xefuroxim xác định trong khoang thứ nhất và 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương trên mỗi mg xefuroxim trong khoang thứ nhất trong khoang thứ hai, bơm tiêm này có cơ cấu cho phép kết nối giữa khoang thứ nhất và khoang thứ hai để cho phép hoàn nguyên dung dịch xefuroxim vô trùng và đẩy dung dịch này ra, (2) lọ rỗng vô trùng có thể đục lỗ có khả năng chứa dung dịch xefuroxim đã hoàn nguyên từ bơm tiêm loại hai khoang và đầu nối lọ (tốt hơn là đầu nối lọ có lỗ thông, hoặc nếu dự định lấy ra nhiều liều xefuroxim thì tốt hơn là đầu nối lọ đa liều thông sạch được) có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim vô trùng có màng bảo vệ có đầu nối luer âm và (3) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối xefuroxim an toàn khác bao gồm: (1) ống vô trùng được đóng kín theo cách có thể đục lỗ tại một đầu, ống này có hai khoang riêng biệt, một khoang chứa một lượng bột xefuroxim xác định và khoang còn lại chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim, các khoang này được ngăn bằng vách ngăn và ống này có cơ cấu để dịch chuyển vách ngăn này để cho phép kết nối giữa các khoang và hoàn nguyên dung dịch xefuroxim, (2) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL

chất lỏng đẩy ra được, và (3) đầu nối lọ (tốt hơn là đầu nối lọ có lỗ thông, hoặc nếu dự định lấy ra nhiều liều xefuroxim thì tốt hơn là đầu nối lọ đa liều thông sạch được) hoặc một hoặc nhiều kim có màng bảo vệ có đầu nối luer âm.

Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo sáng chế có thể được đóng gói trong vật chứa hàn kín, nhờ đó các bộ phận riêng rẽ hoặc được nhóm cùng nhau của hệ phân phối này được đóng gói vô trùng một cách riêng biệt. Cần phải hiểu rằng tất cả các bộ phận của hệ phân phối theo sáng chế được cung cấp đến người sử dụng ở trạng thái vô trùng.

Hệ phân phối xefuroxim an toàn bắt kỳ trong số các hệ phân phối xefuroxim an toàn theo sáng chế có thể còn bao gồm thông tin hướng dẫn sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như nêu trên, ứng dụng y tế của xefuroxim trong phẫu thuật đục thủy tinh thể đã được chứng minh. Các bác sỹ nhãn khoa đã và đang sử dụng chất kháng sinh này trong thời gian ít nhất là khoảng mười năm. Các lợi ích y tế của việc dùng chất kháng sinh này trong khoang mắt trong phẫu thuật đục thủy tinh thể đã được chứng minh bởi các nghiên cứu lâm sàng rộng. Trong suốt thời gian này, không có dạng liều nào của chất kháng sinh này được phát triển để dùng cho mắt và sẵn có cho các bác sỹ dùng, mặc dù thực tế là dạng liều như vậy đã được yêu cầu trong rất nhiều tài liệu công bố. Ngoài các tài liệu tham khảo nêu trong phần tình trạng kỹ thuật, việc phát triển trên quy mô công nghiệp một chế phẩm xefuroxim dùng cho mắt (chủ yếu là để sử dụng trong phẫu thuật đục thủy tinh thể) cũng đã được đề xuất, ví dụ, trong các tài liệu công bố sau: Cimberle trong ấn phẩm Ocular Surgery News, Europe/Asia-Pacific Edition, ngày 01 tháng 01 năm 2008; Daly trong ấn phẩm Eye World, tháng 08 năm 2008; Chang trong ấn phẩm Cataract and Refractive Surgery Today, tháng 05 năm 2006; Cimberle trong ấn phẩm Ocular Surgery News, U.S. Edition, ngày 01 tháng 02 năm 2007; Dalton trong ấn phẩm Eye World, tháng 03 năm 2009; Speaker trong ấn phẩm Cataract and Refractive Surgery Today, tháng 05 năm 2009; các kết quả khảo sát được công bố vào năm 2009 trong ấn phẩm J of Cataract and Refractive Surgery 35: 770-773; Chang et al 2007 J of Cataract and Refractive Surgery 33: 1801-05; Young trong ấn phẩm Eye World, tháng 04 năm 2007, tháng 09 năm 2009 & tháng 03 năm 2010; Barry trong ấn phẩm Eye World, tháng

05 năm 2007; O'hEineachain trong ấn phẩm Eurotime, tháng 11 năm 2006; Barry trong ấn phẩm Cataract and Refractive Surgery Today, tháng 03 năm 2007 & tháng 09 năm 2008; Roach trong ấn phẩm Eynet, tháng 06 năm 2006; Samaniego trong ấn phẩm 2009 EyeWorld Asia-Pacific, vol. 5, number 2.

Luôn có nguy cơ cổ hữu từ việc nhiễm tạp cũng như từ việc sử dụng thiếu thận trọng liều xefuroxim không an toàn hoặc không thích hợp. Các nguy cơ tiềm ẩn này đã được công nhận và được nhớ tới từ lâu, ví dụ, trong một bài xã luận được viết bởi Garcia-Saenz (Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81: 569-70). Một bài viết đặc biệt về lĩnh vực phẫu thuật đục thủy tinh thể của Ursell và các đồng sự yêu cầu phải có "các liều xefuroxim đóng gói sẵn thương mại" (Cataract and Refractive Surgery Today Europe, tháng 01/tháng 02 năm 2007) (xem các tài liệu tham khảo bổ sung nêu trên).

Tính an toàn của việc dùng trong khoang mắt 1 mg xefuroxim trong 0,1 mL dung dịch nước đã được chứng minh (Montan et al 2002 J Cataract Refract Surg 28: 982-7). Tuy nhiên, các phân tích dược động học đề xuất rằng ngay sau khi sử dụng, nồng độ trung bình trong khoang mắt của xefuroxim là 2,742 mg/mL (Montan et al 2002). Nồng độ trung bình này giảm xuống 0,756 mg/mL sau một giờ và được dự kiến là giảm chậm hơn sau đó. Một nghiên cứu trên các tế bào nội mô giác mạc của người gợi ý rằng giới hạn an toàn của 1 mg xefuroxim tương đối hẹp, tức là, việc dùng quá liều đáng kể có thể nguy hiểm, nghiên cứu này cho thấy rằng việc tiếp xúc 24 giờ với xefuroxim ở nồng độ vượt quá 2,75 mg/mL làm giảm đáng kể khả năng sống của tế bào (Yoeruek et al 2008 J Cataract Refract Surg 34: 2139-45).

Các tác giả sáng chế đã phát triển hệ phân phối xefuroxim an toàn để dùng cho mắt mà được tối ưu hóa dựa trên các yêu cầu sau: (1) Hệ phân phối an toàn phải là "hệ kín" để có thể đảm bảo tính vô trùng. (2) Hệ phân phối an toàn phải cho phép người sử dụng tạo ra liều xefuroxim chính xác một cách thuận tiện và đáng tin cậy để tiêm trong khoang mắt. (3) Việc sử dụng phải đơn giản và chỉ bao gồm số lượng bước tối thiểu để làm giảm khả năng mắc lỗi bởi người sử dụng đến mức tối thiểu. Việc sử dụng hệ phân phối này cũng phải làm giảm sai số hệ thống vốn có trong quá trình tạo ra liều xefuroxim thích hợp bởi phòng bào chế của bệnh viện hoặc bác sỹ. (4) Việc sử dụng hệ phân phối này phải rút

ngắn thời gian tạo ra liều xefuroxim so với thực tiễn hiện tại; kết quả là, tổng thời gian cần cho quá trình phẫu thuật đục thủy tinh thể giảm đi. (5) Hệ phân phối này phải tương đối rẻ để khuyến khích các bác sỹ sử dụng nó, nhờ đó cải thiện tính an toàn của liệu pháp phòng bệnh bằng xefuroxim. Sự sẵn có của một hệ phân phối rẻ cũng được mong đợi là thuyết phục các bác sỹ chưa từng sử dụng xefuroxim trong khoang mắt trước đây chuyển sang dùng chất kháng sinh này trong quy trình phẫu thuật đục thủy tinh thể hoặc các quy trình phẫu thuật mắt khác của họ với lợi ích được mong đợi là làm giảm hơn nữa tỷ lệ mắc phải chứng viêm nội nhãn.

Hệ phân phối được ưu tiên theo sáng chế có thể bao gồm, thường là trong vật chứa hàn kín, (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa lượng xác định của xefuroxim đã được nạp vô trùng, (2) bơm tiêm có đầu nối luer dương đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, thường là 0,1 mL trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, để hòa tan xefuroxim trong lọ vô trùng có thể đục lỗ (bơm tiêm hoàn nguyên), (3) đầu nối lọ có đầu nối luer âm và (4) một hoặc nhiều bơm tiêm (bơm tiêm phân phối) có đầu nối luer dương để dùng liều xefuroxim thích hợp trong khoang mắt. Thông thường, liều xefuroxim thích hợp được sử dụng là 1 mg. Hệ phân phối này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều kim tiêm có màng bảo vệ. Theo cách khác, lọ vô trùng có thể đục lỗ có thể chứa lượng xefuroxim xác định kết hợp với lượng muối thích hợp để tạo ra dung dịch đẳng trương khi hoàn nguyên (thường là đến nồng độ xefuroxim là 10 mg/mL và nồng độ NaCl là 9 mg/mL) và bơm tiêm hoàn nguyên đã nạp sẵn nước (nước pha tiêm). Đầu nối lọ này đặc trưng ở chỗ có hai phía, một phía có đầu cắm có đầu nối luer (hoặc khóa luer) âm và phía còn lại có khả năng nối khớp vào lọ có thể đục lỗ, xuyên qua màng ngăn của lọ có thể đục lỗ và nhờ đó tạo ra đường dẫn để bổ sung vào lọ có thể đục lỗ một thể tích chất lỏng chứa trong bơm tiêm nối với đầu cắm nêu sau hoặc lấy ra một thể tích chứa trong lọ có thể đục lỗ vào bơm tiêm này. Đầu nối lọ thuộc loại này mà có thể có lỗ thông hoặc được thiết kế để dùng nhiều lần có bán sẵn trên thị trường, ví dụ, từ West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA, Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR, Baxa Corp, Englewood, CO. Nếu nhiều bơm tiêm phân phối được sử dụng, tức là, nếu cần lấy ra nhiều phần phân ước hoặc nhiều liều dung dịch xefuroxim, thì tốt hơn là sử dụng đầu nối lọ dùng nhiều lần được siết chặt bằng van (ví dụ, đầu nối lọ thông sạch được từ West). Bơm tiêm đã nạp sẵn

có thể được mua từ các nguồn khác nhau bao gồm từ Vetter Pharma International GmbH, Ravensburg, Đức, Gerresheimer Bünde, Bünde, Đức, Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ (ví dụ, các hệ BD Hypak PRTC và SCF), Baxter Healthcare Corp., Round Lake, IL, và Sewa Medicals Ltd., Mumbai, Ấn Độ. Bơm tiêm phân phối thích hợp có thể được mua từ các nhà sản xuất khác nhau, bao gồm, ví dụ, bơm tiêm "Sol-Ject Auto-Disable" loại 0,1 hoặc 0,5 mL từ Zhejiang Sol-Millennium Plastic, Zhejiang, PR, Gerresheimer Bünde, Bünde, Đức ("ClearJect"). Nếu không được cung cấp sẵn dưới dạng một bộ phận của hệ phân phối, thì bác sỹ có thể lựa chọn kim tiêm mà họ thích. Kim tiêm tiêu biểu bao gồm Anterior Chamber Cannula từ Rycroft được phân phối, ví dụ, bởi Rumex International Co. St. Petersburg, FL. Bơm tiêm đã nạp sẵn tiêu biểu được mô tả trong các patent Mỹ số 5,833,653, 7,041,087, 7,331,941 và 7,645,267. Đầu nối lọ tiêu biểu được mô tả trong patent Mỹ số 7,326,194. Khi đầu nối luer được đề cập đến trong bản mô tả này, thì đầu nối này có thể là khóa luer hoặc đầu nối trượt luer. Trừ khi lượng cụ thể được nêu rõ, lượng xefuroxim khô trong lọ có thể đục lỗ (hoặc lọ có thể đục lỗ thứ nhất) của hệ phân phối bất kỳ có thể là lượng bất kỳ nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 100 mg. Người sử dụng hệ phân phối được ưu tiên nêu ngay trên trước tiên sẽ gắn đầu nối lọ lên lọ chứa xefuroxim và nối bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn vào đầu cắm của đầu nối lọ. Bằng cách đẩy pittông của bơm tiêm hoàn nguyên về phía trước, người sử dụng sẽ tiêm toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm vào lọ này. Sau đó, người sử dụng sẽ tháo bơm tiêm hoàn nguyên ra và hòa tan hoàn toàn xefuroxim bằng cách lắc nhẹ lọ có gắn đầu nối. Sau đó, người sử dụng sẽ gắn bơm tiêm phân phối vào đầu cắm của đầu nối lọ. Với lọ ở vị trí lộn ngược, pittông của bơm tiêm phân phối sẽ được rút lại bởi người sử dụng để lấy vào bơm tiêm một thể tích thích hợp (thường là > 0,1 mL) của dung dịch xefuroxim đã hoàn nguyên. Sau đó, người sử dụng sẽ tháo bơm tiêm phân phối ra khỏi đầu nối, lắp kim tiêm được chọn vào bơm tiêm, và tiêm, thường là 0,1 mL dung dịch xefuroxim vào mắt người bệnh.

Theo phương án khác của hệ phân phối được ưu tiên nêu trên (dưới đây được gọi là hệ phân phối được ưu tiên thứ nhất), bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn được thay thế bằng lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, đầu nối lọ thứ hai và bơm tiêm hoàn nguyên chưa được nạp, ví dụ bơm tiêm tự vô

hiệu hóa Oneject từ PT Oneject Indonesia, Bogor, Indonesia (có dung tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 5 mL). Tốt hơn là hai đầu nối lọ này đều là đầu nối lọ có lỗ thông. Nếu hệ này được dự định nhằm cung cấp nhiều liều xefuroxim, thì tốt hơn là ít nhất là đầu nối mà được gắn trên lọ có thể đục lỗ thứ nhất chứa xefuroxim sẽ là đầu nối lọ dùng nhiều lần thông sạch được. Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hoạt động, cả hai đầu nối có thể đều là đầu nối lọ dùng nhiều lần thông sạch được. Hoạt động của hệ phân phối này rất giống với hoạt động của hệ phân phối được ưu tiên nêu trên, ngoại trừ bước bổ sung là nạp bơm tiêm hoàn nguyên từ lọ chứa dung dịch muối đẳng trương.

Theo phương án khác nữa của hệ phân phối được ưu tiên thứ nhất, bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn được thay thế bằng lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương và đầu nối chuyển từ lọ sang lọ. Đầu nối chuyển từ lọ sang lọ thích hợp được bán trên thị trường bởi West dưới tên Mix2Vial. Các patent Mỹ số 6,558,365 và 6,699,229. Người sử dụng hệ phân phối này sẽ nối lọ có thể đục lỗ thứ nhất và lọ có thể đục lỗ thứ hai bằng đầu nối chuyển từ lọ sang lọ và chuyển dung dịch muối trong lọ có thể đục lỗ thứ hai vào lọ có thể đục lỗ thứ nhất chứa xefuroxim. Cơ cấu này được lắc bằng tay để thu được dung dịch xefuroxim đồng nhất. Sau đó, lọ chứa dung dịch xefuroxim được tháo ra. Sau đó, đầu nối lọ sẽ được gắn trên lọ này và bơm tiêm phân phối được nối vào đầu nối. Sau đó, thể tích dung dịch xefuroxim thích hợp sẽ được lấy vào bơm tiêm phân phối như trên.

Theo phương án khác, cả bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn và đầu nối lọ của hệ phân phối được ưu tiên thứ nhất (các bộ phận 2 và 3) được thay thế bằng lọ vô trùng có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương và dụng cụ chuyển không dùng kim. Dụng cụ này được bán trên thị trường bởi West và là đối tượng nêu trong patent Mỹ số 6,379,340. Người sử dụng hệ phân phối này sẽ nối lọ có thể đục lỗ thứ nhất và lọ có thể đục lỗ thứ hai vào dụng cụ chuyển không dùng kim để chuyển dung dịch muối trong lọ có thể đục lỗ thứ hai sang lọ có thể đục lỗ thứ nhất chứa xefuroxim. Sau khi lắc nhẹ cơ cấu này, bơm tiêm phân phối sẽ được lắp vào đầu cắm kim duy nhất (đầu nối luer âm) của dụng cụ chuyển không dùng kim, và một thể tích thích hợp của dung dịch xefuroxim sẽ được lấy vào bơm tiêm phân phối để tiêm vào mắt người bệnh.

Phương án khác của hệ phân phối này theo sáng chế bao gồm, thường là trong vật chứa hàn kín, (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa lượng xác định của xefuroxim đã được nạp vô trùng, (2) bơm tiêm có đầu nối luer dương, bơm tiêm này đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, thường là 0,1 mL trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, để hòa tan xefuroxim trong lọ vô trùng có thể đục lỗ (bơm tiêm hoàn nguyên), (3) dụng cụ kiểm soát dòng chảy và (4) bơm tiêm (bơm tiêm phân phối) có đầu nối luer dương để dùng liều xefuroxim thích hợp trong khoang mắt. Hệ phân phối này có thể còn bao gồm kim tiêm có màng bảo vệ đã được gắn sẵn trên dụng cụ kiểm soát dòng chảy hoặc được cung cấp riêng biệt. Dụng cụ kiểm soát dòng chảy được mô tả, ví dụ, trong các patent Mỹ số 6,379,340 và 6,238,372. Dụng cụ kiểm soát dòng chảy thuộc loại được mô tả trong các patent nêu trên được bán trên thị trường dưới tên thương mại là MixJect bởi West Pharmaceutical Service Inc. Patent Mỹ số 7,326,194. Dụng cụ kiểm soát dòng chảy có ba đầu cắm, đầu cắm thứ nhất (có đầu nối luer âm) dùng cho bơm tiêm đã được nạp sẵn, đầu cắm thứ hai (có đầu nối luer dương) dùng cho kim tiêm và đầu cắm thứ ba được điều chỉnh để nối khớp với phần đầu của lọ và có khả năng xuyên qua màng ngăn hoặc nút chặn của lọ và tạo ra đường dẫn hở. Người sử dụng hệ phân phối này sẽ nối bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn vào đầu cắm thứ nhất của dụng cụ kiểm soát dòng chảy cũng như gắn lọ chứa xefuroxim vào đầu cắm thứ ba. Bằng cách đẩy pittông của bơm tiêm hoàn nguyên về phía trước, người sử dụng sẽ tiêm toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm vào lọ này. Sau đó, dung dịch xefuroxim được hoàn nguyên bằng cách lắc nhẹ cơ cấu này. Sau đó, người sử dụng thay thế bơm tiêm hoàn nguyên bằng bơm tiêm phân phối. Với lọ ở vị trí lộn ngược, pittông được rút lại để lấy một thể tích dung dịch xefuroxim thích hợp vào thân bơm tiêm (thường là > 0,1 mL để đảm bảo rằng thể tích đẩy ra được là 0,1 mL). Sau khi lấy lọ ra và gắn kim tiêm vào (nếu chưa gắn), chuyển động về phía trước của pittông của bơm tiêm phân phối sẽ đẩy dung dịch xefuroxim ra thông qua kim.

Khi sử dụng bơm tiêm hoàn nguyên có dung tích là 1 mL hoặc nhỏ hơn, hệ phân phối được ưu tiên có thể được đơn giản hóa hơn nữa. Hệ phân phối được ưu tiên dạng đơn giản hóa theo sáng chế có thể bao gồm, thường là trong vật chứa hàn kín, (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa lượng xác định của xefuroxim đã được nạp vô trùng, (2) bơm tiêm có

đầu nối luer dương và vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL, bơm tiêm này đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, thường là 0,1 mL trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, để hòa tan xefuroxim trong lọ vô trùng có thể đục lỗ (bơm tiêm hoàn nguyên) và (3) đầu nối lọ có đầu nối luer âm. Hệ phân phối này có thể còn bao gồm kim có màng bảo vệ để tiêm vào mắt, kim này sẽ được gắn trên bơm tiêm hoàn nguyên. Người sử dụng hệ phân phối này trước tiên sẽ gắn đầu nối lọ lên lọ chứa xefuroxim và lắp bơm tiêm hoàn nguyên vào đầu cắm của đầu nối lọ. Bằng cách đẩy pittông của bơm tiêm hoàn nguyên về phía trước, người sử dụng sẽ tiêm toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm vào lọ này. Sau đó, người sử dụng sẽ hoàn nguyên dung dịch xefuroxim bằng cách lắc nhẹ toàn bộ cơ cấu này. Với lọ ở vị trí lộn ngược, pittông của bơm tiêm hoàn nguyên sẽ được rút lại bởi người sử dụng để lấy vào bơm tiêm một thể tích thích hợp ($> 0,1$ mL) của dung dịch xefuroxim đã hoàn nguyên. Sau đó, người sử dụng sẽ tháo bơm tiêm ra khỏi đầu nối, lắp kim tiêm, và tiêm một thể tích chứa 1 mg xefuroxim (thường là 0,1 mL) của dung dịch xefuroxim vào mắt người bệnh.

Hệ phân phối được ưu tiên dạng đơn giản hóa khác theo sáng chế bao gồm, thường là trong vật chứa hàn kín, (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa lượng xác định của xefuroxim đã được nạp vô trùng, (2) bơm tiêm có đầu nối luer dương và vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL, bơm tiêm này đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, thường là 0,1 mL trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, để hòa tan xefuroxim trong lọ vô trùng có thể đục lỗ (bơm tiêm hoàn nguyên) và (3) dụng cụ kiểm soát dòng chảy, tốt hơn là dụng cụ MixJect từ West. Hệ phân phối này có thể còn bao gồm kim có màng bảo vệ để tiêm vào mắt. Người sử dụng hệ phân phối loại có dụng cụ MixJect này sẽ đưa lọ chứa xefuroxim vào đầu cắm thứ ba của dụng cụ kiểm soát dòng chảy và nối bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn vào đầu cắm thứ nhất. Bằng cách đẩy pittông của bơm tiêm hoàn nguyên về phía trước, người sử dụng sẽ tiêm toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm vào lọ này. Dung dịch xefuroxim sẽ được hoàn nguyên bằng cách lắc nhẹ toàn bộ cơ cấu này. Với lọ ở vị trí lộn ngược, pittông của bơm tiêm sẽ được rút lại để lấy một thể tích dung dịch xefuroxim thích hợp vào thân bơm tiêm ($> 0,1$ mL). Sau khi lấy lọ ra và gắn kim tiêm vào, chuyển động về phía trước của pittông của bơm tiêm sẽ đẩy dung dịch xefuroxim ra thông qua kim.

Theo phương án khác, hệ phân phối theo sáng chế bao gồm, thường là trong vật chứa hàn kín, (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa lượng xác định của xefuroxim đã được nạp vô trùng, (2) bơm tiêm có đầu nối luer dương, bơm tiêm này đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, thường là 0,1 mL trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, để hòa tan xefuroxim trong lọ vô trùng có thể đục lỗ (bơm tiêm hoàn nguyên) và kim có màng bảo vệ có đầu nối luer âm đã được gắn sẵn trên bơm tiêm hoàn nguyên hoặc được cung cấp riêng biệt, và (3) một hoặc nhiều bơm tiêm (bơm tiêm phân phối) có đầu nối luer dương và thường là có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL để dùng liều xefuroxim thích hợp trong khoang mắt. Hệ phân phối này có thể bao gồm một hoặc nhiều kim bổ sung có đầu nối luer âm được gắn trên một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối hoặc được cung cấp riêng biệt. Khi sử dụng bơm tiêm hoàn nguyên có dung tích là 1 mL hoặc nhỏ hơn, hệ phân phối này có thể được đơn giản hóa hơn nữa. Hệ phân phối dạng đơn giản hóa này bao gồm, thường là trong vật chứa hàn kín, (1) lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa lượng xác định của xefuroxim đã được nạp vô trùng và (2) bơm tiêm có đầu nối luer dương và vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL, bơm tiêm này đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, thường là 0,1 mL trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ, để hòa tan xefuroxim trong lọ vô trùng có thể đục lỗ (bơm tiêm hoàn nguyên) và kim có màng bảo vệ có đầu nối luer âm đã được gắn sẵn trên bơm tiêm hoàn nguyên hoặc được cung cấp riêng biệt. Kim nêu trên thường là thẳng, không phải là hình dạng của ống thông hoặc kim tiêm có khoang trước được ưu tiên sử dụng bởi nhiều bác sĩ. Do đó, hệ phân phối này có thể còn bao gồm kim tiêm chuyên dụng có màng bảo vệ được gắn trên bơm tiêm hoàn nguyên để tiêm dung dịch xefuroxim vào mắt người bệnh. Người sử dụng hệ phân phối dạng đơn giản hóa nêu trên sẽ tiêm các thành phần đã được nạp sẵn của bơm tiêm hoàn nguyên (có gắn kim) vào lọ chứa xefuroxim, lắc lọ này để hòa tan hoàn toàn xefuroxim và lấy một thể tích dung dịch xefuroxim thích hợp vào bơm tiêm hoàn nguyên. Sau đó, kim gắn trên bơm tiêm hoàn nguyên có thể được thay thế bằng kim tiêm, và liều xefuroxim chính xác (thường là 0,1 mL) được tiêm vào mắt người bệnh.

Quy trình điển hình để tạo ra lọ vô trùng có thể đục lỗ chứa một lượng xác định của xefuroxim ($C_{16}H_{16}N_4O_8S$; số CAS 55268-75-2; được bán bởi GlaxoSmithKline Ltd.) và muối là như sau: dung dịch với khối lượng lớn, ví dụ, 120 lít, được tạo ra, chứa 10

mg/mL xefuroxim và 0,9% natri clorua trong nước được tinh chế bằng cách chưng cất hoặc thẩm thấu ngược (nước pha tiêm). Dung dịch này được cho đi qua một hoặc nhiều màng lọc vô trùng, màng lọc cuối cùng thường có cỡ lỗ khoảng 0,2 micromet, và các lọ vô trùng có kích cỡ phù hợp được nạp vô trùng với 0,5 mL dung dịch xefuroxim đã được lọc (kích cỡ mẻ là 200.000 lọ). Dung dịch xefuroxim trong các lọ này được làm đông khô qua đêm trong điều kiện vô trùng. Cuối cùng, các lọ hoặc các ống tiêm (các thuật ngữ này được sử dụng thay thế cho nhau) được đóng nắp. Có thể sử dụng các loại ống tiêm có thể đục lỗ khác nhau. Thường sử dụng lọ có miệng gấp nếp (crimp top vial) được đóng kín bằng nắp đậy gấp nếp (crimp top seal) có màng ngăn. Để tránh làm đổi màu trên bề mặt của bột xefuroxim, các lọ hoặc các ống tiêm có màu (ví dụ, màu hổ phách) hoặc được bọc tối bề mặt được ưu tiên hơn so với các lọ hoặc các ống tiêm thủy tinh trong suốt. Cần lưu ý rằng, nếu chất lỏng trong bơm tiêm hoàn nguyên là dung dịch muối đẳng trương, thì các lọ được nạp vô trùng với dung dịch chứa xefuroxim trong nước. Cần lưu ý thêm rằng nồng độ xefuroxim trong dung dịch nạp không cần phải là 10 mg/mL. Tùy thuộc vào thiết bị nạp vô trùng sẵn có, nồng độ bất kỳ lên tới 20% khối lượng/thể tích trong nước có thể được sử dụng. Phương pháp cụ thể bất kỳ để tạo ra lọ hoặc ống tiêm chứa một lượng xefuroxim khô xác định có thể được sử dụng. Thay vì phân phối dung dịch nước chứa xefuroxim và sau đó làm đông khô, các lọ có thể được nạp bột bằng cách sử dụng các vòi phun có khả năng kiểm soát lượng bột được phân phối (ví dụ, hệ định vi liều "Omnidose" của Harro Hoefliger, Allmersbach im Tal, Đức). Đặc biệt thích hợp cho việc nạp bột xefuroxim vô trùng là máy định vi liều tốc độ cao MICROFILL, cụ thể là máy MICROFILL SERIES 400, từ I.M.A. (Industria Macchine Automatiche) S.p.A, Bologna, Ý. Một phương pháp khác có thể sử dụng sẽ đòi hỏi phải nạp vô trùng các lọ với dung dịch chứa xefuroxim trong dimetyl sulfoxit (lên tới 10% khối lượng/thể tích).

Để tạo ra dung dịch xefuroxim dùng để tiêm vào mắt người bệnh, tổng thể tích của chất lỏng chứa trong bơm tiêm hoàn nguyên (hoặc lọ có thể đục lỗ thứ hai) được chuyển vào lọ (có thể đục lỗ hoặc có thể đục lỗ thứ nhất) chứa xefuroxim, và lọ này được lắc bằng tay để thu được dung dịch xefuroxim đồng nhất. Tốt hơn là, chất kháng sinh này có mặt trong lọ với nồng độ là 10 mg/mL. Trong các ví dụ được ưu tiên, lọ có thể đục lỗ (thứ nhất) chứa 50 đến 100 mg xefuroxim, và bơm tiêm hoàn nguyên hoặc lọ có thể đục lỗ thứ

hai chứa 5 đến 10 mL dung dịch muối đẳng trương, thể tích của dung dịch muối được điều chỉnh theo lượng xefuroxim sao cho tạo ra dung dịch chứa 10 mg/mL xefuroxim. Sau đó, một phần phân ước dung dịch xefuroxim được lấy ra từ lọ vào bơm tiêm phân phối có kích cỡ phù hợp để nhận phần phân ước này. Ưu tiên là bơm tiêm phân phối có thể tích đẩy ra được là 0,1 mL. Tổng thể tích của dung dịch xefuroxim chứa trong bơm tiêm phân phối được tiêm trong khoang mắt tại thời điểm kết thúc phẫu thuật đục thủy tinh thể hoặc phẫu thuật mắt khác. Cần lưu ý rằng tốt hơn là bơm tiêm phân phối có cơ cấu tự vô hiệu hóa để đảm bảo rằng bơm tiêm này chỉ có thể được sử dụng cho một quy trình tiêm, nhờ đó giúp giảm nguy cơ nhiễm tạp vốn có khi sử dụng bơm tiêm nhiều lần. Bơm tiêm phân phối cũng có thể có nút chặn pittông. Mặc dù đặc tính tự vô hiệu hóa không có vẻ là quan trọng đối với bơm tiêm hoàn nguyên, nhưng các phương án của hệ phân phối theo sáng chế cũng có thể bao gồm bơm tiêm hoàn nguyên tự vô hiệu hóa. Cần lưu ý rằng bơm tiêm phân phối có thể tích đẩy ra được lớn hơn có thể được sử dụng (lên tới khoảng 1 mL), với điều kiện là nó có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL. Cần lưu ý thêm rằng trong các phiên bản đơn giản hóa của hệ phân phối này, bơm tiêm hoàn nguyên cũng được dùng làm bơm tiêm phân phối. Vì các lý do hiển nhiên, bơm tiêm hoàn nguyên trong hệ phân phối như vậy sẽ không có cơ cấu tự vô hiệu hóa.

Các bộ phận của hệ phân phối được trình bày trong vật chứa hàn kín thích hợp, thường được làm từ vật liệu dẻo nhiệt. Việc đóng gói các bộ phận của hệ phân phối vào vật chứa như vậy có thể diễn ra trong điều kiện vô trùng hoặc sạch bằng cách sử dụng các phương pháp và các quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hướng dẫn sử dụng được cung cấp trên bao gói ngoài, được cho vào trong bao gói ngoài, được in trên vật chứa hàn kín chứa hệ phân phối, hoặc được cho vào trong vật chứa này. Hướng dẫn sử dụng có thể được hiển thị nhiều hơn một lần. Một số phương án của hệ phân phối này bao gồm nhiều bơm tiêm phân phối. Ưu tiên sử dụng một bơm tiêm phân phối (tốt hơn là tự vô hiệu hóa) cho mỗi hệ phân phối để giữ nguy cơ nhiễm tạp ở mức tối thiểu.

Trong các phương án của hệ phân phối nêu trên, xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ được hòa tan đến nồng độ là 10 mg/mL, và một thể tích là 0,1 mL được tiêm vào mắt để đưa lượng mong muốn là 1 mg xefuroxim vào mắt. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hệ phân phối tương đương hoặc gần tương đương có thể

được tạo ra, trong đó xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ được hòa tan đến nồng độ khác, với điều kiện là có bù thể tích cần thiết được tiêm vào mắt sao cho 1 mg được chất được đưa vào. Ví dụ, nếu bơm tiêm hoàn nguyên chứa 1 mL dung dịch muối đẳng trương được sử dụng để hòa tan lượng xefuroxim là 5 mg, thì sẽ kết hợp thêm bơm tiêm phân phối có khả năng phân phối thể tích là 0,2 mL dung dịch xefuroxim vào mắt. Các cân nhắc nêu trên cũng áp dụng với các hệ phân phối tương đương hoặc thay thế được mô tả dưới đây.

Hệ phân phối an toàn này là hệ “kín” để đảm bảo tính vô trùng cho đến thời điểm sử dụng. Các bộ phận (đã khử trùng) của hệ phân phối được lắp ráp và được đóng gói trong vật chứa hàn kín. Mặc dù không bắt buộc, nhưng quá trình lắp ráp và đóng gói có thể được thực hiện trong điều kiện vô trùng. Việc lắp ráp vô trùng như vậy sẽ giúp làm cho việc đóng gói vô trùng các bộ phận khác nhau là tùy chọn. Nếu quá trình lắp ráp và đóng gói trong vật chứa hàn kín không được thực hiện trong điều kiện vô trùng, thì các bộ phận của hệ phân phối được đóng gói vô trùng một cách riêng rẽ, ví dụ, trong các vi phòng.

Hệ phân phối an toàn này cho phép người sử dụng tạo ra liều xefuroxim thích hợp một cách thuận tiện và đáng tin cậy để tiêm trong khoang mắt. Liều thích hợp là 1 mg xefuroxim như được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng rộng nêu trên. Ngoài bước loại bỏ bao gói bảo vệ, nắp và màng chắn kim và bước lắp ráp các bộ phận lại, quá trình tạo ra liều xefuroxim thích hợp bằng cách sử dụng hệ phân phối theo sáng chế bao gồm ba bước đơn giản. Bước thứ nhất là đưa toàn bộ thể tích dung dịch muối đẳng trương chứa trong bơm tiêm hoàn nguyên hoặc lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp sẵn đi qua màng ngăn hoặc nút chặn của lọ có thể đục lỗ thứ nhất chứa xefuroxim. Bước thứ hai là lắc lọ có thể đục lỗ thứ nhất bằng tay với số lần xác định để tạo ra trong dung dịch xefuroxim đồng nhất. Bước cuối cùng là nạp bơm tiêm phân phối (hoặc bơm tiêm hoàn nguyên rộng tùy trường hợp) với thể tích xác định của dung dịch xefuroxim từ lọ chứa xefuroxim.

Việc sử dụng hệ phân phối an toàn này giúp giảm mạnh khả năng mắc lỗi đáng kể của người sử dụng. Thể tích của chất lỏng chứa trong bơm tiêm hoàn nguyên (hoặc lọ có thể đục lỗ thứ hai) là thể tích cần thiết để tạo ra dung dịch xefuroxim 10 mg/mL trong lọ chứa thuốc. Do đó, người sử dụng chỉ cần đưa toàn bộ thể tích chứa trong bơm tiêm hoàn

nguyên hoặc lọ có thể đục lỗ thứ hai vào lọ chứa xefuroxim. Nhờ đó tránh được các sai số có thể xảy ra, nếu chỉ cần chuyển một phần chất lỏng, khi đọc các vạch chia. Bơm tiêm phân phối (hoặc bơm tiêm hoàn nguyên trong hệ phân phối dạng đơn giản hóa) được đánh dấu sao cho không xảy ra việc vô tình nạp quá mức đáng kể do đọc sai vạch chia. Lý tưởng là, bơm tiêm phân phối có kích cỡ sao cho về cơ bản toàn bộ các thành phần chứa trong bơm tiêm phân phối sẽ phải được tiêm vào mắt (để đưa 1 mg xefuroxim vào). Trong trường hợp bất kỳ, tối đa là một vạch chia đơn lẻ trên bơm tiêm phân phối (hoặc bơm tiêm hoàn nguyên trong hệ phân phối dạng đơn giản hóa) cần phải được nhận biết bởi bác sỹ chuẩn bị tiêm liều thuốc chính xác vào mắt người bệnh.

Hệ phân phối này giúp giảm đáng kể các sai số vốn có trong quá trình tạo ra liều xefuroxim thích hợp bởi phòng bào chế của bệnh viện hoặc bác sỹ. Như nêu trên, quy trình được sử dụng trong nghiên cứu của ESCRS để tạo ra liều xefuroxim thích hợp bao gồm 16 bước khác nhau. Có khả năng xảy ra các sai số ngẫu nhiên (lỗi của người tạo) và các sai số hệ thống (các sai số nhỏ do sự thiếu chính xác không thể tránh được) ở 8 bước trong số các bước này. Giả sử rằng lượng xefuroxim trong lọ chứa thuốc và thể tích của chất lỏng trong bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp sẵn (hoặc lọ chứa chất pha loãng) là chính xác (nhờ quy trình kiểm soát chất lượng của nhà sản xuất), thì có thể chỉ có 2 bước có thể tạo ra các sai số ngẫu nhiên khi sử dụng hệ phân phối này để tạo ra liều xefuroxim. Sai số hệ thống có thể chỉ xảy ra ở một bước. Do đó, việc sử dụng hệ phân phối này làm giảm đáng kể các sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống mà gây ảnh hưởng đến liều xefuroxim được phân phối vào mắt, và do đó được mong đợi là làm tăng tính an toàn của phác đồ phòng bệnh này.

Việc vận hành hệ phân phối này đơn giản so với việc tạo ra liều xefuroxim thích hợp bởi bác sỹ hoặc phòng bào chế hoặc phòng thí nghiệm. Như nêu trên, 16 bước được quy định theo nghiên cứu của ESCRS được thay thế trong hệ phân phối này bằng bước loại bỏ bao gói bảo vệ, nắp và màng chắn kim và bước lắp ráp các bộ phận lại, và ba thao tác dễ dàng. Việc làm giảm đáng kể về tính phức tạp của các thao tác sẽ giúp giảm khối lượng công việc của bác sỹ và/hoặc loại trừ nhu cầu về việc phối hợp hoạt động trong phòng bào chế. Việc có sẵn hệ phân phối xefuroxim an toàn trên thị trường cũng sẽ khuyến khích các bác sỹ mà chưa từng sử dụng xefuroxim trước đó, do sự bất tiện trong

việc tạo liều thích hợp theo yêu cầu hoặc do các lo ngại về các lỗi có thể xảy ra trong quá trình tạo liều xefuroxim theo yêu cầu, sử dụng phác đồ phòng bệnh đã được chứng minh là làm giảm sự xuất hiện chứng viêm nội nhãn này.

Hệ phân phối xefuroxim an toàn nên cần ít chi phí sản xuất. Giá thành của hệ phân phối càng thấp, thì khả năng càng cao là các bác sỹ sẽ sử dụng hệ này thay cho liệu pháp phòng bệnh bằng xefuroxim trước đó hoặc thay cho việc họ tự tạo liều xefuroxim cùng với rủi ro mắc sai sót kèm theo và nguy cơ có thể có về nhiễm tạp và dùng quá liều (nguy cơ tác động gây độc tế bào) hoặc dùng thiếu liều (không hiệu quả; nguy cơ làm tăng sự phát triển tính kháng của vi khuẩn) cho người bệnh. Một số hệ phân phối trong số các hệ phân phối được ưu tiên nêu trên là các giải pháp hiệu quả và có chi phí thấp, vì các bộ phận của chúng tương đối đơn giản để có thể sản xuất cũng như có sẵn từ các nhà cung cấp.

Các giải pháp khác cho vấn đề về việc lắp ráp một hệ phân phối xefuroxim an toàn tối ưu được đề xuất dưới đây. Tuy nhiên, chủ yếu là do các giải pháp này có kết hợp công nghệ phức tạp hơn, và do đó thường là đắt hơn, nên các hệ phân phối này có thể ít hiệu quả về mặt chi phí hơn so với các hệ phân phối đã được mô tả trước đó. Ví dụ, có thể sử dụng bơm tiêm loại hai khoang hoặc loại trộn lẫn. Bơm tiêm như vậy có khả năng chứa xefuroxim khô hoặc xefuroxim trong một khoang và chất pha loãng, tức là dung dịch muối đẳng trương, trong khoang còn lại, và có khả năng được tác động để trộn lẫn các thành phần chứa trong hai khoang này với nhau để tạo ra dung dịch xefuroxim mong muốn. Bơm tiêm loại hai khoang tiêu biểu được mô tả trong các patent Mỹ số 3,327,710; 3,380,451; 4,581,016; 4,874,381; 5,779,668; 6,419,656; 6,770,052 và 6,817,987; patent Mỹ thẩm định lại số 35986; đơn patent châu Âu số 112574. Bơm tiêm loại hai khoang có đầu nổi luer dương có thể được mua từ một số nguồn, bao gồm từ Vetter Pharma (Lyo-Ject[®]). Cụ thể, hệ phân phối an toàn để dùng liều xefuroxim mong muốn (1 mg) cho mắt người bệnh có thể bao gồm bơm tiêm loại hai khoang đã được nạp vô trùng với 1 mg xefuroxim và chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương trong khoang thứ hai. (Thẻ tích chết có thể được bù bằng cách nạp bơm tiêm quá một chút.). Bơm tiêm có thể được đóng gói, trong điều kiện sạch hoặc vô trùng, trong vật chứa như được mô tả ở trên đối với các hệ phân phối an toàn được ưu tiên. Hướng dẫn sử dụng cũng có thể được cung cấp cùng

với hệ phân phối. Giống như các hệ phân phối đã được mô tả ở trên, hệ phân phối này cũng có thể bao gồm kim tiêm có màng bảo vệ có đầu nối luer âm.

Hệ phân phối an toàn tương tự bao gồm bơm tiêm loại hai khoang có đầu nối luer dương, ống tiêm hoặc lọ rỗng vô trùng có thể đục lỗ có khả năng chứa ít nhất là lượng chất lỏng như ở bơm tiêm loại hai khoang và một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối loại 0,1 mL có đầu nối luer dương. Đầu nối lọ hoặc kim có màng bảo vệ vô trùng, có đầu nối luer âm, cũng được cung cấp để chuyển chất lỏng vào và ra khỏi lọ vô trùng. Bơm tiêm loại hai khoang này chứa, ví dụ, 5 mg xefuroxim khô trong một khoang và 0,5 mL dung dịch muối đẳng trương đẩy ra được trong khoang còn lại. Khi kích hoạt cơ cấu bơm tiêm này, các thành phần chứa trong hai khoang này được trộn với nhau, và dung dịch xefuroxim đẳng trương thu được có thể được chuyển vào lọ rỗng vô trùng. Một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối có thể được nạp với 0,1 mL dung dịch xefuroxim đẩy ra được từ lọ này. Hệ phân phối này có thể được đóng gói, trong điều kiện sạch hoặc vô trùng, trong vật chứa như được mô tả ở trên đối với hệ phân phối an toàn được ưu tiên. Hướng dẫn sử dụng cũng có thể được cung cấp cùng với hệ phân phối. Đặc biệt, nếu dự định cung cấp nhiều liều xefuroxim, thì hệ phân phối này bao gồm đầu nối lọ dùng nhiều lần. Các hệ không sử dụng đầu nối lọ có thể bao gồm một hoặc nhiều kim có màng bảo vệ bổ sung có đầu nối luer âm (để lấy dung dịch xefuroxim ra khỏi lọ).

Theo phương án khác, hệ phân phối an toàn bao gồm lọ có thể đục lỗ loại hai khoang. Một khoang được nạp vô trùng với bột xefuroxim (ví dụ, 5 mg), trong khi khoang còn lại chứa một thể tích dung dịch muối đẳng trương thích hợp (ví dụ, 0,5 mL). Lọ này có cơ cấu giải phóng dung dịch muối vào khoang chứa xefuroxim khô để hoàn nguyên khi cơ cấu này được kích hoạt. Sau khi lắc bằng tay để thu được dung dịch xefuroxim đồng nhất, (các) bơm tiêm phân phối được sử dụng để lấy ra 0,1 mL dung dịch xefuroxim, đại diện cho một liều để tiêm trong khoang mắt. Đầu nối lọ (tốt hơn là có van) hoặc (các) kim có màng bảo vệ sẽ cần cho việc lấy dung dịch xefuroxim vào (các) bơm tiêm phân phối. Hệ ống hoặc lọ loại hai khoang thích hợp có bán sẵn trên thị trường, ví dụ, Act-0-Vial của Pfizer CentreSource (Kalamazoo, MI) và "EZ Fusion two-in-one" của Degill International Corp., Đài Loan. Các bộ phận của hệ phân phối này bao gồm ống hoặc lọ loại hai khoang chứa xefuroxim và dung dịch muối đẳng trương, một hoặc nhiều

bơm tiêm phân phối vô trùng loại 0,1 mL có đầu nối luer dương và đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim có đầu nối luer âm để lấy chất lỏng ra từ lọ vào (các) bơm tiêm phân phối. Hệ phân phối này được lắp ráp và đóng gói trong vật chứa và có thông tin hướng dẫn sử dụng như được mô tả ở trên đối với hệ phân phối an toàn được ưu tiên. Hệ phân phối này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều kim tiêm có màng bảo vệ có đầu nối luer âm.

Việc nêu ra các khoảng trị số trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích dùng làm phương pháp đề cập tốc ký một cách riêng rẽ đến từng trị số riêng biệt nằm trong khoảng này, trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này, và mỗi trị số riêng biệt được đưa vào bản mô tả này như nó được nêu ra một cách riêng rẽ trong bản mô tả này.

Phần mô tả về khía cạnh hoặc phương án bất kỳ của sáng chế có sử dụng các thuật ngữ như việc đề cập đến một dấu hiệu hoặc các dấu hiệu là nhằm cung cấp cơ sở minh họa cho khía cạnh hoặc phương án tương tự của sáng chế mà "bao gồm", "chủ yếu bao gồm" hoặc "về cơ bản chứa" dấu hiệu hoặc các dấu hiệu cụ thể đó, trừ khi có quy định khác hoặc có mâu thuẫn rõ ràng theo ngữ cảnh (ví dụ, hợp phần được mô tả trong bản mô tả này là chứa một dấu hiệu cụ thể cần được hiểu là cũng mô tả hợp phần bao gồm dấu hiệu đó, trừ khi có quy định khác hoặc có mâu thuẫn rõ ràng theo ngữ cảnh). Việc đề cập đến "phương tiện" có thể tùy ý được mô tả dưới dạng một hoặc nhiều dụng cụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ phân phối xefuroxim an toàn bao gồm:
 - (a) lọ vô trùng có thể đục lỗ đã được nạp vô trùng với một lượng xefuroxim xác định,
 - (b) vật đựng chứa 0,1 mL dung dịch muối đẳng trương vô trùng trên mỗi mg xefuroxim trong lọ có thể đục lỗ và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương với nồng độ là 10 mg/mL, và
 - (c) một hoặc nhiều bơm tiêm phân phối đã khử trùng có đầu nối luer dương, mỗi bơm tiêm phân phối này có khả năng chứa ít nhất 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được và có vạch đánh dấu thể hiện thể tích chứa là 0,1 mL chất lỏng đẩy ra được; trong đó tất cả các bộ phận của hệ phân phối xefuroxim an toàn này đều được cung cấp ở trạng thái vô trùng.
2. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm 1, trong đó vật đựng là bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp vô trùng có đầu nối luer dương và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương vào bơm tiêm phân phối là đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim có đầu nối luer âm.
3. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm 1, trong đó vật đựng là bơm tiêm hoàn nguyên đã được nạp vô trùng có đầu nối luer dương và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương vào bơm tiêm phân phối là dụng cụ kiểm soát dòng chảy.
4. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm 1, trong đó vật đựng là lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ thứ nhất và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ thứ nhất này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương vào bơm tiêm phân phối là bơm tiêm hoàn nguyên rỗng có đầu nối luer dương và thể tích chứa đủ lớn để chứa dung dịch muối đẳng trương được chứa trong lọ có

thể đục lỗ thứ hai và hai đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm.

5. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm 1, trong đó vật đựng là lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ thứ nhất và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ thứ nhất này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương vào bơm tiêm phân phối là đầu nối chuyển từ lọ sang lọ và đầu nối lọ có đầu nối luer âm hoặc một hoặc nhiều kim được bảo vệ bằng màng chắn có đầu nối luer âm.

6. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm 1, trong đó vật đựng là lọ có thể đục lỗ thứ hai đã được nạp sẵn vô trùng với dung dịch muối đẳng trương, và phương tiện dùng để chuyển dung dịch muối đẳng trương vào lọ có thể đục lỗ thứ nhất và để lấy ra khỏi lọ có thể đục lỗ thứ nhất này một phần phân ước xefuroxim đã hòa tan trong dung dịch muối đẳng trương vào bơm tiêm phân phối là dụng cụ chuyển không dùng kim.

7. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hệ này được đóng gói trong vật chứa hàn kín, nhờ đó các bộ phận riêng rẽ hoặc được nhóm cùng nhau của hệ phân phối này được đóng gói vô trùng một cách riêng biệt.

8. Hệ phân phối xefuroxim an toàn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó lọ có thể đục lỗ hoặc lọ có thể đục lỗ thứ nhất được nạp bột xefuroxim trong điều kiện vô trùng hoặc được nạp vô trùng với dung dịch nước chứa xefuroxim vô trùng, dung dịch này được làm đông khô.